Vom Verfasser überreicht.

Eine neue Hypothese

über

URSACHEN UND WESEN BÖSARTIGER GESCHWÜLSTE

von

Dr. phil. et med. OTTO AICHEL

a. o. PROFESSOR DER GYNAEKOLOGIE AN DER UNIVERSITAET SANTIAGO

FRUEHEREM PRIVATDOZENTEN IN ERLANGEN.



SANTIAGO DE CHILE

SOC. IMPRENTA Y LITOGRAFIA UNIVERSO

HUÉRFANOS 1036

1908

Vom Verfasser überreicht.

Eine neue Hypothese

über

URSACHEN UND WESEN BÖSARTIGER GESCHWÜLSTE

von

Dr. phil. et med. OTTO AICHEL

a. o. PROFESSOR DER GYNAEKOLOGIE AN DER UNIVERSITAET SANTIAGO

FRUEHEREM PRIVATDOZENTEN IN ERLANGEN.



SANTIAGO DE CHILE
SOC. IMPRENTA Y LITOGRAFIA UNIVERSO
HUÉRFANOS 1036

1908

In der Frage der Histogenese des Carcinoms wurde der wichtigste Schritt zuerst von **Thiersch** und dann von **Waldeyer** getan mit der grundlegenden Lehre, dass das Carcinom eine rein epitheliale von Zellabkömmlingen des äusseren umd inneren Keimblattes gebildete Geschwulst sei.

Der Nachweis des Zusammenhanges des Carcinoms mit dem Epithel ist von so vielen Forschern erbracht, dass diese Lehre einen unumstösslichen Gewinn der Wissenschaft bedeutet. Ebenso ist sicher nachgewiesen, dass die Metastasen ihren Ursprung den Zellen der Muttergeschwulst verdanken. Es ist die Metastase die Folge der Anaplasie (**v. Hansemann**) oder Kataplasie (**Beneke**), welche Ausdrücke bedeuten sollen, dass die Krebszelle die Eigenschaft erworben hat, irgend welche Zellen des Körpers zu zerstören und dadurch schrankenlos weiterzuwuchern, so dass sie, einmal in Gefässe gelangt und irgend wohin verschleppt, immer wieder in der Lage bleibt, diesen Vorgang zu wiederholen, bis die Krebszellen mit dem Tode ihres Besitzers selbst ihr Dasein vollenden.

Wodurch erlangt nun die Zelle die Kraft, einerseits ihre functionelle Abhängigkeit dem Organismus gegenüber aufzugeben, andererseits die Eigenschaft zu erwerben, die sie befähigt, andere Gewebe aufzulösen, und weiter verschleppt durch immer fortschreitende Kern- und Zellenteilung eine neue Geschwulst hervorzubringen?

Diese Frage hat die Forschung sehr verschiedene Wege einschlagen lassen, manche sind als Irrwege erkannt und verlassen, von anderen weiss man noch nicht, ob sie ans Ziel führen werden. Gar mancher Forscher glaubte sich nicht weit vom Ziel entfernt und versuchte schon von da einen Blick in das ferner liegende Gebiet der Therapie, um immer wieder belehrt zu werden, dass keine Brücke hinüberführe zum Einblick in das Geheimnis der Ursachen und des Wesens der bösartigen Geschwülste.

Trotzdem sind die rastlosen Bestrebungen nicht ganz ohne Ergebnisse geblieben, eine lange Reihe mehr oder minder sicher bewiesener Tatsachen sind uns bekannt geworden, und auf dem Grunde der sich häufenden Untersuchungsergebnisse, wachsen neue Hypothesen in rascher Folge aus dem Boden.

Niemand wird bei einer in die Existenz der Wirbeltiere so tief einschneidender Erkrankung, bei den negativen Ergebnissen so vieler exacter Forschungen, das Recht bestreiten, den Weg der Speculation zu beschreiten, um der Lösung der Frage nach der Ursache des Krebses näher zu kommen, doch muss der Weg mit den Ergebnissen der Entwicklungsgeschichte, Zoologie, vergleichenden Anatomie, Physiologie, normalen und patologischen Anatomie, den klinischen Erfahrungen und schliesslich der allgemeinen Biologie im Einklang stehen.

Keine der bisher aufgestellten Hypothesen hat allgemeine Annahme gefunden.

Nun liegen aber die möglichen Beweise für eine Hypothese auf diesem Gebiet verteilt auf so grosse Specialwissenschaften, dass es *einem* Forscher heutigen Tages überhaupt kaum mehr möglich sein wird, alle in ihren Einzelheiten und feineren technischen Untersuchungsmethoden zu beherrschen. er muss also Hypothesen der Oeffentlichkeit übergeben, meist ohne die Zahl von Stützpunkten, die er wohl wünschte, er muss es tun, in der Hoffnung auf die Mitarbeit anderer, und wahrlich, ein jeder ehrlich gemeinte Schritt, zur Erkenntnis einer so wichtigen Frage,

wie die Erforschung der Endursache der bösartigen Geschwülste, hat seine volle Berechtigung.

Von diesem Gedanken ausgehend, übergebe ich die folgenden Betrachtungen der Kritik der Fachgenossen.

Ich bin gezwungen zunächst einige biologische Ergebnisse zusammenzustellen, die wohl den meisten Lesern bekannt sein werden, von denen es aber wünschenswert ist, sie zum Verständnis der späteren Auseinandersetzungen vor Augen zu haben.

Die einzelligen Lebewesen vermehren sich durch Teilung.

Man kann diese auch künstlich ausführen, und es wird sich aus jedem Teilstückchen ein neuer Organismus bilden, sobald in demselben ein Stück Kern enthalten war.

Es kann sich die Zweiteilung mehrmals rasch hintereinander wiederholen, sodass aus einem Tiere eine Menge von Teilstücken derselben Grösse werden, dabei können die Merkmale des Muttertieres verloren gehen, aber es besitzen die Teilstückchen die Fähigkeit, sich zu einem dem Muttertier gleichen Wesen zu entwickeln.

Hierbei löst sich aber das Muttertier in die Tochtertiere auf, es ist unendlich, wenn man so sagen will, im Gegensatz zum Metazoon, das umbeschadet der Fortpflanzung weiterlebt, aber als Ganzes sterblich ist, unsterblich jedoch in seinen Keimzellen.

Der Kern ist der Träger der Fortpflanzung und Vererbung.

Dass die Kernsubstanz schon bei niederen Einzelligen in Chromosomen gesondert ist, wurde bei einem bedeutenden Teil derselben von den Wimperinfusorien und niederen Algen, bis zu den Coccidien und Diatomeen nachgewiesen.

An einzelligen Organismen beobachtet man einen Vorgang, der als Konjugation bekannt ist, und unter Abwicklung ähnlicher Erscheinungen, wie sie bei der Befruchtung höherer Tiere und

Pflanzen gesehen werden, die Vereinigung der gleichen Anzahl von Chromosomen zweier Tiere nach Reduction derselben zu einem Kern ermöglicht.

Die Konjugation ist zur Vermehrung der einzelligen Individuen nicht nötig, sondern ein Vorgang besonderer Art, um die Kernsubstanzen zweier Individuen zu mischen, wodurch bei den Zellen das, was jeder eigentümlich war, nun beiden gemeinsam wird, ein Vorgang, der einen Stillstand in der Entwicklung der Art oder einen Verfall verhütet.

Bei den Metazoen nun sehen wir die Fortpflanzung an gewisse Zellen gebunden, die Keimzellen, denen die somatischen oder Körperzellen gegenüber stehen, nur die Keimzellen besitzen die Fähigkeit der Erhaltung der Art, während die somatischen Zellen differenziert sind nach dem Prinzip der Arbeitsteilung, indem jeder Art eine besondere Funktion übertragen wurde. Das heisst, dass nur die Keimzellen sämtliche Vererbungseinheiten–ich werde diesen Ausdruck beibehalten, um nicht auf die verschiedenen Theorien eingehen zu müssen, die über diesen Gegenstand aufrecht erhalten werden—übertragen bekommen haben, während auf die somatischen Zellen nur die Vererbungseinheiten übergehen, die ihrer besonderen Function entsprechen, ausser denjenigen, die sie in Stand setzen, ihre allgemeinen Lebensfunctionen (Ernährung und Vermehrung) zu äussern.

Den Vorgang bei der Befruchtung, Vereiningung der weiblichen Keimzelle mit dem Spermatozoon, und die vorhergehenden Reifeteilungen, darf ich wohl übergehen.

Die weibliche Eizelle enthält also ebenso wie der Samenfaden sämtliche Vererbungseinheiten. Beginnt das Ovulum sich zu teilen, so erzeugt es nicht wie die somatischen Zellen Ihresgleichen, sondern es reduciert die Chromosomen, um durch Vereinigung mit den ebenfalls reduzierten Chromosomen der Samenzellen, eine befruchtete Zelle zu liefern, die von beiden die Vererbungseinheiten besitzen muss.

So wird es verständlich, dass durch den Besitz sämtlicher Vererbungseinheiten und die ihr eigentümliche Teilungsart als Vorbereitung zur Befruchtung, aus der Eizelle niemals eine Geschwulst entstehen kann, der der Name "**Ovulom**" zukäme, also eine Geschwulst, die nur aus Keimzellen bestehen würde, sondern dass ausser der normalen Befruchtung, die zur Bildung eines Embryo führt, nur noch eine Parthenogenese eintreten kann, deren Ergebnis, wie wir wissen, das Dermoid darstellt, eine Geschwulst, in der sich nahezu alle Gewebe finden lassen, die den Körper zusammensetzen.

Dass durch chemische und mechanische Reize Eier, die sich unter gewöhnlichen Verhältnissen nur nach Befruchtung entwickelt haben würden, auf parthenogenetischem Wege zur Entwicklung gebracht werden können, zeigten die Untersuchungen **Tichomiroff's**, der durch starkes Reiben der Eier des Seidenspinners oder durch kurzes Eintauchen derselben in concentrierte Schwefelsäure parthenogenetische Entwicklung derselben erzielte.

Auch die Eier des Seeigels (**Loeb**) entwickeln sich durch Parthenogenese bei Zusatz von bestimmten Mengen Chlormagnesiums zum Seewasser.

Hat die Eizelle einmal den Eierstock verlassen, hat es die zweite Reifungsteilung durchgemacht, so ist nur noch die Befruchtung im Stande sie am Leben zu erhalten, ohne diese geht sie als unvollständig zu Grunde, wodurch erklärt wird, warum ein Dermoid nicht in dem Eileiter oder der Gebärmutter zur Beobachtung gelangt.

Die einzelnen Gewebsarten nun des Körpers bilden sich aus der einzigen befruchteten Eizelle so heraus, dass die Gesamtzahl der Vererbungseinheiten durch Verteilung in die Keimblätter und deren Abkömmlinge schliesslich von einander getrennt werden, sodass die verschiedenen Gewebe nur die jedem zukommenden Vererbungseinheiten besitzen, aber auch nur diese.

Dass aber im Körper bestimmten Zellen dennoch verschiedene Vererbungseinheiten zuerteilt werden können, ersehen wir aus der Beobachtung, dass bei Krebsen und Insekten die Ersetzung verlorener Extremitäten von ganz bestimmten Zellen ausgeht (**Goodsir**). Die durch Autotomie abgeworfenen Gliedmassen werden durch bestimmte Zellen, die an der «Sutur» liegen, wiedergebildet, ihnen allein sind die Zahl und Arten von Vererbungseinheiten mitgegeben, die das ganze Glied neu zu bilden vermögen. Die am Stumpf vorhandenen Hautzellen, Muskelzellen, Bindegewebszellen, u. s. w., könnten aber nur eine Vernarbung nach Verlust der Extremität herbeiführen, denn durch den Verlust der Vererbungseinheiten ausser ihren spezifischen, sind sie ausser Stande, durch gemeinsames Zusammenwirken, ein Organ zu bilden, sondern jede für sich ist nur noch in der Lage, ihresgleichen hervorzubringen, und gerade der Verlust der fremden Vererbungseinheiten ermöglicht und sichert ihren Dienst dem Gesamtorganismus in ihrer Eigenart.

Wenn wir staunen über die Art und Weise der Durchführung des Prinzips der Arbeitsteilung im Körper, wenn wir sehen, wie jede Zelle selbständig wirkt in der Vollendung ihrer durch die mitgegebenen Vererbungseinheiten vorgeschriebenen Tätigkeit und zwar nur in deren Grenzen, wenn wir das Bild der Symbiose anwenden auf das Zusammenleben der Zellen im Körper, so darf uns dies nicht verleiten, die somatische Zelle in Fragen des Atavismus mit den Organismen, mit Tieren oder Pflanzen, auf eine Stufe zu stellen, wie es fast durchweg geschieht.

Da liesst man z. B. «Es ist auch ihre (der geschwulstzellen) Entstehung auf eine Rückkehr zu foetalen Zuständen gedeutet» oder «Ich würde also das Wesen einer echten Geschwulst darin erblicken, dass ihre Zellen ihre Differenzirung und funktionelle Beziehungen zum Organismus verloren haben, und die Eigenschaft einer Urzelle dafür wiedererlangt haben».

Worin besteht denn der foetale Zustand einer somatischen Zelle?

Welches sind denn die Eigenschaften der Urzelle einer somatischen Zelle?

Die Entstehung des Uranfangs des foetalen Zustandes der somatischen Zelle ist auf den Augenblick zu verlegen, in dem durch Teilung der Zellen die Keimblätter in so viele Unterarten zerfallen waren, als differenzierte Gewebe im Körper vorhanden sind, auf den Augenblick, in dem in einer Zelle nur noch die Vererbungseinheiten nach Abspaltung vorhanden waren, die ihrer Art entsprechen.

Vorher besass ja die Zelle die Vererbungseinheiten mehrerer somatischer Zellen gleichzeitig, also war sie noch nicht zur somatischen Zelle differenziert.

Unter foetalem Zustand einer Zelle dürfen wir also nur morphologische und physiologische Aenderungen verstehen, die in den Grenzen derjenigen Vererbungseinheiten liegen müssen, die ihr als somatischer Zelle mitgegeben wurden.

Wie steht es nun mit den Eigenschaften der Urzellen der somatischen Zellen und ihrer Beziehung zum Atavismus?

Sehen wir die Eizelle an, aus der die somatische Zelle durch Abspaltung von Vererbungseinheiten abstammt, so würde wohl jeder lächeln, wenn man sich ausmalen wollte, der gleiche Prozess könnte sich von der somatischen Zelle zur Eizelle rückwärts abspielen. Aus einer somatischen Zelle kann also niemals eine Eizelle wieder werden. Nur diese aber repräsentirt nach Befruchtung einen Organismus und kann atavistisch Nachkommen erzeugen, die etwa Parasiten wären.

Der Atavismus somatischer Zellen liegt in etwas ganz anderem. Die somatische Zelle hat ja nur ihre speziellen Vererbungseinheiten, kann also nur diese atavistisch hervorbringen.

So sehen wir, um beim gleichen Beispiel der Regeneration von Gliedmassen zu bleiben, dass die langfingerigen Scheren einer Garnele (**Atyoide Potimirin**) durch den älteren kurzfingerigen Typus der Scherenhand regeneriert werden, so wachst dem **Axolotl**

statt der abgeschnittenen vierfingerigen Hand eine atavistische fünffingerige.

Wer also behauptet, dass eine somatische Zelle die Eigenschaften einer Urzelle annehmen könne und so zum Parasiten würde, der stellt eine Epithelzelle auf die Stufe eines Gesamtorganismus, auf die Stufe eines vollkommenen Individuums.

Mir scheint der Irrtum, der hier begangen wird, sehr gross und gleichwertig etwa einer Behauptung, die besagen würde, es könne aus einer Epithelzelle der Haut ein Mensch sich entwickeln.

Die mannigfaltigen Vorgänge vegetativer Vermehrung bei höheren Pflanzen dürfen auf höhere Tiere keine Anwendung finden.

Jede einzelne somatische Zelle kann also nur insofern ihre morphologische Form verändern, als sie auf eine Form zurückgeht, die sie während ihrer Entwicklung aus der embryonalen somatischen Zelle zur erwachsenen somatischen Gewebszelle einmal eingenommen hatte. So sehen wir z. B. bei der einfachen Erosion der Portio das Plattenepithel auf die einreihige Form eines einfachen Cylinderepithels zurückgehen, da diese Stelle beim Embryo normaler Weise Zylinderepithel besass, das sich erst später in Plattenepithel umwandelte.

Ich möchte dieses als **ontogenetischen Atavismus** bezeichnen

Der **phylogenetische Atavismus** kann sich nur beziehen auf Komplexe von somatischen Zellen einer Art oder verschiedener Arten gleichzeitig. Der phylogenetische Atavismus erklärt uns dann Erscheinungen, wie zum Beispiel die durch **Darwin** berühmt gewordenen Rückschläge der Pferde und Esel auf gestreifte Vorfahren.

Wenn ich nun einen Blick auf die herrschenden *Ansichten über die Aetiologie der Geschwülste*, ins besonders der bösartigen Neubildungen, werfe, so muss ich mich möglichst kurz fassen, eine volle Berücksichtigung der Litteratur liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit.

In früherer Zeit glaubte man im Zusammenhang mit humoral-pathologischen Anschaungen, die primäre Krebsentwicklung sei das örtliche Ergebnis einer *Allgemeinerkrankung* (Krebsdiathese), wozu nicht zum Wenigsten die Beobachtug beitrug, dass bei oft noch zu geringer Entwicklung gelangter Geschwulst, doch schon Allgemeinerscheinungen (Cachexie) in Erscheinung treten. Wir wissen nun, dass die Krebscachexie erst dann eintritt, wenn die Nahrungsaufnahme oder die Verdauung durch den Krebs behindert ist, wenn die Geschwulst verjaucht oder der Körper mit Metastasen übersät wird. Heute hat die Krebsdiathese keine Anhänger mehr, und wenn in der Literatur Schriften erscheinen, die auf derartigen Ansichten fussen, so wird über sie dadurch Kritik geübt, dass sie überhaupt nicht kritisiert werden.

Etwas mehr ziehen wohl Arbeiten die Beachtung auf sich, die auf *constitutionelle Verhältnisse* in der Erklärung der Krebs-entstehung zurückgehen. Hier steht das höhere Lebensalter als disponierendes Moment obenan, und zwar nicht nur für Epithel-krebse der Haut und der Schleimhäute, sondern auch für das Sarcom. (Nach einer guten Statistik des Londoner Krebsunter-

suchungsamtes unter Leitung **Bashford's** vom Jahre 1905, nimmt das Sarcom wie das Carcinom im Alter an Häufigkeit zu, entgegen der früheren Ansicht der Häufigkeit des Sarcoms im Kindesalter).

Thiersch behauptete zuerst, dass beim Epithelkrebs zwar die Initiative vom Epithel ausgehe, indem im vorgerückten Alter an manchen Standpunkten das Epithel stärker wuchere, eine Verminderung im Widerstand des Stroma müsse aber den Weg bahnen. Neuerdings ist die gleiche Ansicht leicht abgeändert von **Ruelf** dahin formuliert worden, dass im Alter, in welchem die Energie der Zelltätigkeit nachlässt, auch der physiologische Zusammenhang eine Schwächung erleiden müsse. Dadurch kommt er zu dem einfachen Ergebnis, dass die eigentliche Ursache des Krebses *das Alter* ist.

Diese Ansichten gipfeln also schliesslich auf localen Veränderungen, die einen *Reiz* auf die Epithelzelle ausüben. Sei dies nun verminderter Widerstand des Stromas oder eine Schwächung im Zusammenhang der Zellen zur Zeit einer Abnahme der Energie der Zelltätigkeit, das geht auf den gleichen Weg hinaus, auf den uns die *Irritationstheorie* führt, nur dass bei dieser das Alter nicht in dem Vordergrunde steht.

Bei der *Irritationstheorie* stehen Störungen des statischen Gleichgewichtes zwischen Epithel und Stromazellen, chronische Entzündungen, Narbengewebe, längere Zeit fortwirkende chemische und mechanische Insulte als Ursache der Krebsentwicklung im Vordergrund. Die Uebderernährung durch Hyperaemie soll die Proliferationsfähigkeit der Zellen erklären. So entstand der Epithelkrebs des Scrotums der Schornsteinfeger, der primäre Epithelkrebs des Penis, der primäre Speiseröhrenkrebs der Schnapstrinker, der Lippenkrebs der Raucher, der Magenkrebs auf Grund von Magengeschwürsnarben u. s. w., neuerdings wurde uns noch ein Röntgenkrebs vorgestellt.

Hier möchte ich die Auffassung **Israel's** in der Besprechung anreihen. Er sagt dass die Neubildung des functionellen phy-

siologischen Verlustes an Körperzellen eine Ersatzproliferation sei, die ausgelöst werde durch die Entstehung von Defecten in der Continuität der Zellverbände. Es fände nun physiologischer Weise eine Ueberkompensation statt, sowohl bei physiologischen wie bei pathologischen Defecten. Ebenso verhielte es sich bei entzündlichen Neubildungen und bei Geschwülsten.

Das Carcinom entstünde, wo die Deckzellen eine excessive Fruchtbarkeit erlangt hätten, die nicht nur die zur Geschwulstbildung erforderliche Masse von Zellen erzeuge, sondern auch im Stande sei, die, durch die besonders ungünstige heterotope Lebensweise der Zellen bedingten besonders reichlichen Verluste in ihren Bestandteilen überzukompensieren.

Die gesteigerte Fruchtbarkeit würde durch Anpassung und Vererbung und die atypischen Formen, chemischen Eigenschaften, die oft auch erheblich abweichenden physicalischen Eigenschaften im Kampfe um ihre Existenz erworben.

Im Gegensatz zu der irritativen Theorie scheint also **Israel** nicht chronisch sich wiederholende Reizzustände der Ontogenese sondern physiologische Reizergebnisse der Gewebe in der Phylogenese als Ursache des Krebses anzusehen.

Beachtenswerte Versuche hat jüngst **Fischer** angestellt, in der Hoffnung, die Enstehung des Krebswachstums zu erklären, deren Ergebnisse dahin gingen, dass nicht die Krebszelle selbst es ist, die von sich aus in Vermehrung gerät und in die Nachbargewebe eindringt, vielmehr seien es chemotactisch wirkende Stoffe, die im Nachbargewebe gebildet werden und die Epithelzelle veranlassen, ihren normalen Standort zu verlassen und sich im Nachbargewebe anzuhäufen. Diesen Stoffen giebt **Fischer** den Namen *Attraxine.* Durch Injection gewisser chemischer Substanzen besonders des Scharlachöls unter die Haut seiner Versuchstiere war er in der Lage, atypische Wucherungen entstehen zu sehen, die carcinomatösen Wucherungen frappirend ähnlich sehen.

Fischer konte tatsächlich nur eine atypische Wucherung beobachten, er selbst behauptet auch nicht, Carcinom erzeugt zu

haben, fehlte doch Metastasenbildung. **Fischer** glaubte aber doch seine Ergebnisse auf das Problem der Krebsforschung ausdehnen zu können.

Meiner Meinung nach erzeugte **Fischer** nur atypische Epithelwucherungen durch chemisch reizende Stoffe, eine atypische Epithelwucherung darf aber nicht immer mit Krebs in Beziehung gebracht werden. Wenn ich die Versuche **Fischer's** dennoch als beachtenswert bezeichnete, so meinte ich das nicht in Beziehung zum Carcinom, sondern zu den allgemeinen Vorgängen an Epithelien bei Reizzuständen in ihrer Umgebung. Wir wissen, dass atypische Epithelwucherungen in der chronischen Entzündung eine wichtige Rolle spielen. Atypische Epithelwucherungen in der acuten Entzündung sind seltener oder kommen durch den centralen Zerfall oberhalb der Entzündung mehr an der Grenze zum gesunden Epithel zur Beobachtung. Ich erinnere nur an die Kolpitis granulosa mit Abflachung und Verlust des Epithels unmittelbar über dem infiltrierten Bindegewebe, atypischem Tiefenwachstum dagegen am Rande.

Sehr interessante Beobachtungen, macht man bei der Untersuchung des Heilungsvorganges der Kolpitis emphysematosa. (*) Diese Erkrankung characterisiert sich bekanntlich durch Bildung kleiner gashaltiger Cysten unterhalb des Plattenepithels innerhalb feinster Lymphgefässe, deren Endothelien hierbei oft Riesenzellen bilden. Die Heilung nun geht spontan in der Weise vor sich, dass solide Zapfen von Epithelzellen in das entzündlich infiltrierte Bindegewebe bis auf die oft einen Millimeter und mehr von der Oberfläche entfernten Cysten eindringen, in die Cysten einbrechen,—hierbei nehmen die Epithelzellen Formen an, die von carcinomatös wucherndem Plattenpithel nicht zu unterscheiden sind,—sie mit Epithelzellen vollständig ausfüllen, um dann den Rückzug zur Obefläche wieder anzutreten, und

(*) Die Veröffentlichungen dieser Untersuchungen habe ich einem meiner Schüler übertragen, und wird die Arbeit im Laufe dieses Jahres erscheinen.

normalen Verhältnissen Platz zu machen. Hier handelt es sich also um äusserst atypische Wachstumsverhätnisse des Epithels, die durch den gasförmigen Inhalt der Cysten, der wiederum von den die Krankheit erzeugenden Organismen prodicirt wird, hervorgerufen werden. Den gleichen Vorgang hat **Fischer** experimentell erzeugt, ein annerkennenswertes Ergebnis, so weit entfernt aber die beschriebenen atypischen Epithelwucherungen beim Heilungsvorgang der Kolpitis emphysematosa davon sind, die Entsstehung eines Carcinoms zu erklären, so weit sind es die Ergebnisse der Tierversuche **Fischer's**.

Auch **Fischer's** Ansichten über die Carcinombildung gehen auf locale irritative Zustände hinaus.

Am meisten Anerkennung hat sich die von **Ribbert** aufgestellte Hypothese zu verschaffen gewusst, doch ist das wohl der Hauptsache nach dadurch zu erklären, dass die Gegner der parasitären Theorie des Krebsursprungs nichts Rechtes ihr entgegenzustellen hatten, und schien sie unter Ermangelung von Besserem die beste Handhabe zu bieten.

Ribbert glaubt, dass eine Veränderung des Zellcharacters für die Krebsentwicklung nicht notwendig sei, sondern es soll eine subepitheliale Bindegewebswucherung genügen, um Epithelzellen aus ihrem physiologischen Zusammenhang abzusprängen, und sie dadurch zum Krebswachstum zu veranlassen, ohne also eine Anaplasie anzunehmen. Die Untersuchungen **Hauser's** haben mit Sicherheit dargetan, dass bei beginnendem Carcinom derartig gereiztes Bindegewebe durchaus nicht vorhanden zu sein braucht. Die **Ribbert'** sche Auffassung stellte ich an diesen Platz, da auch sie als Ursache der Carcinomentstehung einen lokalen Reizzustand annimmt, und zwar des Bindegewebes.

Alle bisher aufgezählten Ansichten über die Entstehung der Krebsgeschwulst haben also den einen Punkt gemeinsam, dass Reizzustände somatischer Zellen direct oder indirect Wucherungen der Krebsgeschwulst veranlassen sollen.

Ist dieses mit den allgemeinen Besprechungen die ich an die Spitze dieser Arbeit setzte, in Einklang zu bringen?

Wir sahen, dass in der Ontogenese durch Vermehrung der befruchteten Eizelle die Gesamtzahl der Vererbungseinheiten auf die Gesamtzahl der Arten somatischer Zellen so verteilt werden, dass jede Art somatischer Zellen nur noch die ihr eigentümlichen Vererbungseinheiten besitzt.

Betrachtet man im allgemeinen die Möglichkeiten, die pathologische Veränderungen des Körpers hervorrufen können, unter Beschränkung auf die inneren Ursachen der Störung der Keimentwicklung und unter Beiseitelassung der Doppelmissbildungen, so ergiebt sich, dass schon bei der Reifeteilung wie bei der Befruchtung der Grund zu pathologischen Bildungen gelegt werden kann. Wird der Eizelle ein regelwidriges Quantum von Kernsubstanz und damit von Vererbungseinheiten mitgegeben, so kann es ein zu grosses sein (z. B. excedierende Missbildungen als Folge) oder ein zu kleines (z. B. Aplasie, Hypoplasie als Folge) oder die Qualität kann verändert sein (Hermaphroditismus, Daltonismus u. s. w. als Folge).

Weiterhin können bei der Differenzierung der Keimblätter, einzelne Zellen zurückbleiben, die alle oder doch fast alle Vererbungseinheiten der Keimblätter besitzen (Teratome) — dieses kommt bei den höheren Tieren nie vollständig, nur ausnahmsweise als krankhaft vor, bei gewissen höheren Pflanzen aber hat es sich zur Norm ausgebildet (z. B. Vermehrung der Begonien aus Blättern) — andererseits aber können bei der Differenzierung der Zellen jeden Keimblattes in die verschiedenen Arten somatischer Zellen einzelne Keimblattzellen mit ihren Complexen von Vererbunsgseinheiten zurückbleiben, um später unterzugehen, sich durch das ganze Leben des Individuums eines beschaulichen Daseins zu erfreuen, aber auch um irgend wann, auf uns unbekannte Anstösse hin, ihre Vererbungs-

einheiten benutzend, normale überzählige Organe zu bilden; ja es können die so entstandenen spät differenzierten überzähligen somatischen Zellen wie die normalen somatischen Zellen Geschwülste bilden, sie können auch unmittelbar oder nach gutartiger Geschwulstbildung carcinomatös degenerieren. Wohl verstanden stets, nachdem die Zellen höherer Ordnung durch Teilung ihre Differenzierung zur somatischen Zelle vollbracht haben.

Diese Darstellung entspricht dem Kernpunkt der **Cohnheim'schen Theorie,** nach der die Geschwülste, insbesondere die Carcinome auf embryonal abgesprengte Epithelgruppen zurückzuführen seien. Tatsachlich hat **Cohnheim** die Forscher durch seine Theorie nur veranlasst, was dankbar anzuerkennen ist, sich in das Studium der versprengten Keime zu vertiefen, die Erklärung aber, warum die Mehrzahl solcher versprengten Keime schadlos im Körper bis ans Lebensende verharrt, warum aber die einen gutartige, wieder andere bösartige Geschwülste liefern, ist er uns schuldig geblieben. Uebrigens änderte **Cohnheim** selbst seine Theorie später wesentlich ab.

Die Versuche **Wilms**, die geeignet wären, diese Theorie zu beweisen, und zwar durch Einspritzung zu Brei zerriebener Hühnerembryonen bei Hühnern, ebenso die Versuche **Kelling's** der zerriebene Hühnerembryonen bei Hunden in eine Mesenterialvene einspritzte, haben eine künstliche Erzeugung von Krebs nicht zur Folge gehabt. Die Erklärung, warum nun diese abgesprengten Teile zur Geschwulstbildung veranlasst werden können, geht wie bei allen bisher aufgezählten Theorien auf einen lokalen Reiz hinaus.

Doch kehren wir zurück zur Biologe der normalen somatischen Zelle, so sehen wir, dass sie ausser dem Tode, den bekannten die Brücke zu ihm bildenden Degenerationen verfallen kann. Es kann die somatische Zelle, wie wir gesehen haben durch ontogenetischen Atavismus auf einen embryonalen Zustand zurückkehren,

was aber immer nur möglich ist innerhalb ihrer Art, gemäss der reducierten Zahl auf sie überkommener Vererbungseinheiten. Plattenepithel kann sich in Cylinderepithel umwandeln, gewiss, es war ja selbst früher nichts anderes, das Pflasterepithel war nur entstanden durch Anpassung, weil es zweckmassig war, aber eine Epithelzelle kann nicht wieder zu einer hochdifferenzierten Zelle des äusseren Keimblattes zurückkehren, die einst im Stande war die Epithelzelle einerseits, die Ganglienzelle andererseits zu differenzieren.

Ferner kann die somatische Zelle in einen Zustand erhöhter Vermehrug geraten, ja dies kann so weit gehen, dass Geschwülste entstehen, die an Gewicht das Gesamtgewicht des Körpers übersteigen, aber die letzte Zelle, die in der Geschwulst entstand, steht innerhalb der Grenzen, die der Mutterzelle durch ihre berschränkte Zahl von Vererbungseinheiten gesetzt waren.

Dass die erhöhte Zellvermehrung veranlasst werden kann durch die allerverschiedensten Reizarten, die auf Zellen zu wirken vermögen, ist nicht nur verständlich, sondern zum Teil beweisbar, dass also durch Reizwirkungen eine gutartige Geschwulst hervorgerufen werden kann, das können wir annehmen, wie aber dadurch ein Carcinom entstehen soll, ist nicht nur unverständlich, sondern es lässt sich beweisen, dass es unmöglich ist.

Damit kommen wir zu der Frage, *ob die Carcinomzelle als höher oder als tieferstehend als die somatische Zelle zu betrachten ist?* Diese Frage ist—es wird angenommen, sie sei geringer differenziert (v. Hansemann)—meiner Meinung nach dahin zu beantworten, dass die Beobachtung der Krebszelle uns lehrt, dass die Differenzierung im Vergleich zur somatischen Zelle, der sie entstammt, abgenommen hat, dass aber andererseits Eigenschaften von ihr erworben sind—die Kraft irgend ein anderes Gewebe aufzulösen und die grössere selbständige Lebensfähigkeit, der die Metastasenbildung ihre Möglichkeit verdankt—, die sie *bedeutend*

über den Standpunkt der Mutterzelle stellen. Diese der Mutterzelle fremden Potenzen müssen also von aussen in sie hineingelangt sein, sie können nicht von ihr selbst auf einen Reiz hin, welcher es auch sei, erzeugt worden sein, denn Wasser können wir in Wasserstoff und Sauerstoff trennen, aber aus einem Atom Wasserstoff allein kann kein Wasser entstehen.

Wenn diese logischen Schlussfolgerungen angenommen werden, so fallen damit alle bisher erwähnten Theorien über die Aetiologie des Krebses.

Die einzige wunde Stelle, die ich vielleicht an den bisherigen Ausführungen erblicken könnte, ist meine Behauptung, dass die eben erwähnten fremden Potenzen, die die Krebszelle im Vergleich zur Mutterzelle besitzt, von aussen in sie gelangt sein müssen. Giebt doch **Borst** in seiner Abhandlung der Idee Ausdruck, dass wir eine schon in der Ontogenese entstandene pathologische Veränderung der Zellenanlage als Ursache ihrer späteren Entartung ansehen müssten. Er macht auf den feinen Mechanismus aufmerksam, aus dem jede Zelle besteht, auf die Leichtigkeit, mit der da eine Störung ihres Mechanismus und ihrer Präcision in der Wechselwirkung den anderen Zellen gegenüber entstehen kann.

Warum ist dann aber das Carcinom bei Embryonem und Kindern nicht häufiger als im Alter?

Wie sollte sich in der Keimanlage oder im jungen Enbryo die besondere Kraft in einer Zelle bilden, jedes andere Gewebe auflösen zu können, ohne dass diese Kraft sich sofort documentieren müsste?

Auf weitere Veröffentlichungen, die über die Entstehung des Carcinoms erschienen sind und in den Rahmen der bisher besprochenen gehören, will ich mich nicht einlassen, da es doch zu keinem positiven Ergebnis führen würde, auch die von **Westenhoeffer** im vergangenen Jahr mitgeteilte Hypothese, dass der Krebs dadurch entstehe, dass die Zellen der Geschwulst die Eigenschaften

einer Urzelle erlangt hätten, erachte ich als nicht zutreffend, denn ich kenne keine somatische Zelle eines Urtieres, die die Eigenschaften einer Krebszelle hätte, die Krebszelle aber auf niedere Tiere zurückführen zu wollen, entbehrt wie schon eingangs auseinandergesetzt der Berechtigung. Vergleichen kann man die Krebszellen gerne mit einem Parasiten, aber man darf sie nicht im zoologischen System als gleichwertig hinstellen. Ein Parasit ist ein Tier, ein vollkommener Organismus, eine Krebszelle ist nur eine veränderte somatische Zelle. Wenn ferner viele einzellige Organismen heute Parasiten sind, so ist das nur eine Anpassung, die sich in tausenden und abertausenden von Jahren bei ihnen als zweckmässig ausgebildet hat, ursprünglich waren sie keine Parasiten. Wer also die somatische Zelle phylogenetisch auf parasitär lebende Urzellen beziehungsweise Urorganismen bezieht, begeht auch den Fehler, der in die Augen springt, wenn ich die falsche Behauptung aufstelle, der Mensch stamme vom Gorilla ab, während wir im Sinne der Descendenztheorie wissen, dass der Mensch ebenso wie der Gorilla eine ältere gemeinsame Stammform gehabt haben müssen, die nicht Gorilla, nicht Mensch war.

Fassen wir das bisher erzielte Ergebnis unserer Betrachtungen zusammen, so geht es dahin, dass wir jede Hypothese der Entstehung bösartiger Geschwülste, die auf allgemeine oder lokale Reize, die die Zelle in ihrem Character verändern sollen, fusst, zurückweisen müssen. Das Ergebnis geht dahin, dass weder die Ontogenese noch Phylogenese im Stande sind, eine befriedigende Erklärung zu geben, ja dass man sie logischer Weise hier garnicht erwarten dürfte. Als positives Ergebnis dürfen wir annehmen, dass die bösartigen Geschwülste nur dadurch entstehen können, dass *von aussen in die somatischen Zellen ein Etwas hineingelangen muss, um sie zu dem zu machen, was wir unter bösartiger Zelle verstehen*, ein Etwas was noch nicht bekannt ist.

Viele haben geglaubt, dieses Fremde, der Krebszelle allein eigentümliche, müsse durch *lebende Microorganimen* hineingetragen werden.

Die *Zunahme der Krebserkrankungen*, die durch die Statistik festgestellt wurde, schien ein Beweis für die parasitäre Aetiologie des Carcinoms zu liefern, berücksichtigt man aber die Abnahme anderer Krankheiten, vor allem der Epidemien, dann beträgt nach **von Hansemann** die Zunahme höchstens 1 bis 2 Pct., und diese wird vollauf erklärt durch bessere Diagnosestellung und Zunahme der Zahl der Aerzte. Derartiges tritt nirgends deutlicher hervor, als bei der Tatsache dass vor 20 Jahren hier in Chile die Extrauteringravidität fast unbekannt war, diese Seltenheit der Beobachtung derselben führte zur Neubegründung der **Patellani'schen** Hypothese der Entstehung der Extrauteringravidität durch **Moericke.** Heute beobachten hier die Gynäcologen diese Erkrankung in der gleichen Frequenz wie in Europa, hat die Krankheit oder die Kunst der Aerzte, die Diagnose zu stellen, zugenommen?

Man muss derartige statistische Aufstellungen mit der gleichen Vorsicht aufnehmen, wie Behauptungen, die besagen, die Rasse sei von Einfluss, die Neger erkrankten selten an Krebs, es gäbe keine Krebserkrankungen in den nördlichen kalten Regionen u. s. w.

Was das *endemische Auftreten* des Carcinoms anbetrifft, so sind die bisher gemachten Erhebungen durchaus nicht geeignet, zu beweisen, dass der Krebs eine *Infectionskrankheit* sei. Es ist von Interesse, dass der so oft in Parallele gestellte endemische Krebs bei Mäusen im Krebshaus unterbleibt, wenn junge Tiere als Versuchstiere gewählt werden, so muss der endemische Krebshauskrebs auf spontane Entstehung bei alten Tieren zurückgeführt werden. Auch das endemische Auftreten in bestimmten Häusern und Gassen dürfte bei der Häufigkeit der Erkrankung an sich mehr ein Spiel des Zufalls sein.

Die Beobachtung eines *cancer à deux* hat aus dem gleichen Grunde nichts Wunderbares. Wundern kann man sich eher, wie es möglich ist, dass die Anhänger der parasitären Aetiologie, bei der Seltenheit des Vorkommens dieser Erscheinung, sich dieses Momentes überhaupt noch als Beweismittel bedienen können.

Das Hauptinteresse aller Krebsforscher hat sich in letzter Zeit auf die *Uebertragung des Krebses* gerichtet, auf die Transplantation, Implantacion oder Pfropfung, ein Vorgang, der nicht mit dem Begriff der Infection verwechselt werden darf, was wohl zum Teil geschehen ist.

Die sehr zahlreichen Versuche, das menschliche Carcinom auf Tiere zu transplantieren, scheinen zu beweisen, dass dies unmöglich ist, denn auch die, auf jede nur erdenkliche Weise angestellten Versuche **Sticker's,** fielen negativ aus, ein einziger positiver Fall aber könnte auch anders gedeutet werden.

Dagegen waren die Ergebnisse der Verpfropfung spontan entstandener Krebse von Tier auf Tier innerhalb der Grenzen der Art und solcher Tiere, die Bastarde unter einander bilden, positiv.

Es entspricht dieses den Ergebnissen der Transplantation gesunder Haut und ist ein Beweis dafür, dass die Entstehung des Carcinoms streng an das Epithel gebunden ist, also ein indirecter Beweis gegen die parasitären Hypothesen, sollte man doch erwarten, dass bei Anwesenheit eines specifischen Mikroorganismus die Uebertragung auf artverschiedene Tiere mit Leichtigkeit gelingen müsste.

Dass das Vorkommen von *Contactkrebsen* (wie etwa bei Carcinom der Unterlippe eins der Oberlippe an der gegenüberliegenden Stelle, bei Carcinom der rechten Schamlippe eins auf der entsprechenden Stelle der linken) nicht auf Infection sondern auf Verpfropfung von Krebszellen in das an der gegenüberliegenden Seite durch die Secretionen des primären Krebses und mechanische Einflüsse wund gewordene gegenüberliegende Gewebe zurückzuführen ist, braucht nicht näher erörtert zu werden.

Wie steht es nun mit den Ergebnissen des *Nachweises lebender Microorganismen* in Krebsgeschwülsten?

Es wird mit Recht betont (**Orth**), dass die Hypothese der parasitären Aetiologie der Krebsgeschwülste erst dann annehmbar sei, wenn man mit reingezüchteten Krebsparasiten bei gesunden Tieren, genau so, wie es bei der Malaria der Fall ist, dieselbe Krankheitsform, das heisst Krebse gleicher Art, wie der es war, dem die Parasiten entnommen wurden, hervorbringen kann. Diese Forderung hat weder mit **Sanfelice's Blastomyceten**, noch mit **Schueller's** Krebsparasiten, noch mit **Doyen's Micrococcus neoformans** oder anderen in Krebsgeschwülsten aufgefundenen Microorganismen entsprochen werden können. Auch **Otto Schmidt's** Versuche mit einer **Amoebe**, die auf **Mucor Racemosus** als Zwischenwirt schmarotzt, haben keine Bestätigung durch Nachuntersuchungen erfahren, was wohl der Fall wäre, wenn eine so wichtige Entdeckung gemacht worden wäre.

Es besteht also bisher kein wissenschaftlicher Grund, der uns zwingen könnte, die Notwendigkeit der parasitären Theorie der Krebsbildung anzuerkennen, ausser der Tatsache unserer Unkenntnis der Aetiologie im Allgemeinen, und der daraus sich ergebenden Notwendigkeit, alle Hypothesen auszuarbeiten, in der Hoffnung dadurch auf fruchtbringendere Wege geleitet zu werden.

Man könnte der parasitären Theorie sympatischer gegenüberstehen, wenn überhaupt der Krebsbildung analoge Dinge durch Microorganismen hervorgebracht zur Beobachtung gelangten, das ist aber durchaus nicht der Fall.

Das, was der Botaniker einen Krebs nennt, sind Veränderungen an Pflanzen, die wohl durch Parasiten hervorgerufen werden können, aber ausser dem Namen garnichts mit der Krebserkrankung der Tiere zu tun haben.

Ferner kennen wir nicht einen einzigen Parasiten, der im Körper der Tiere auch nur etwas dem Krebs Aehnliches erzeugte. Alle Autoren stimmen darin überein, dass die geschwulstartigen

Bildungen, die z. B. die Lebercoccidie der Nager hervorbringt, die Papillome der Bilharziaerkrankung rein entzündlicher Natur sind.

Für Parasiten muss die Unmöglichkeit anerkannt werden, sich mit einer Epithelzelle vereinigen zu können, ein Befruchtungsact zwischen einer somatischen Zelle und einem Organismus *übersteigt alle Denkmöglichkeiten.* Dass aber ein Parasit lediglich durch seine Anwesenheit, durch seine Stoffwechselproducte der somatischen Zelle die fremden Kräfte verleihen könnte, die der Krebszelle, verglichen mit der somatischen Zelle, eigen sind, käme auf die schon widerlegte Hypothese der Entstehung des Carcinoms durch irritative Einflüsse hinaus.

Wir sind also wohl berechtigt, die Möglichkeit einer parasitären Grundlage bei der Entwicklung der bösartigen Geschwülste in Abrede zu stellen.

Auf einen ganz eigenartigen Gedankengang ist **Kelling** gekommen, und müssen wir kurz auch seine Theorie der Krebsbildung berühren. **Kelling** glaubt durch biologische Untersuchungen festgestellt zu haben, *dass die Carcinomzelle mit Hühnerzellen oder Schweinezellen identisch sei.*

Die Behauptung gründet sich darauf, dass die Blutkörperchen bestimmter Wirbeltiere, hauptsächlich die des Huhnes, seltener die des Schweines und Schafes, schneller und stärker vom Blut der Krebskranken gelöst werden, als Blut von Gesunden und anderer Kranken und auch schneller und stärker als die Blutkörperchen der anderen Wirbeltiere. Wird der Krebs operiert, so verschwindet die Reaction, kann aber durch Einspritzen von Geschwulstmassen in den Tierkörper wieder hervorgerufen werden. Er teilt die Geschwülste in zwei Arten, erstens in Geschwülste, die gegen Wirbeltierblutkörperchen reagieren, die Ursache dieser erkennt **Kelling** in embryonalen Wirbeltierzellen, und zweitens in Geschwülste, die nicht reagieren, die Ursache dieser sucht er in Zellen wirbelloser Tiere.

Auch bei den Versuchen mit menschlichen Carcinomextracten in ihrer Beziehung zu Eiweislösungen der Tiere erzielte er Ergebnisse, die im Einklang mit seiner Hypothese stehen.

Fuld konnte die Praezipitinversuche **Kelling**'s nicht bestätigen, wogegen dieser allerdings geltend macht, dass **Fuld**'s Nachprüfung eine ungenügende gewesen sei. Auch **v. Dungern** und **Meinertz** erzielten bei Wiederholung der Experimente **Kelling**'s andere Ergebnisse und zweifeln die Richtigkeit der Versuche und damit der Schlussfolgerungen an.

Wenn aber auch diese biologischen Untersuchungen positiv ausfallen würden, so wären sie niemals ein Beweis für die Behauptung **Kelling**'s. Sie würden nie die Tatsache aus der Welt schaffen, dass die Zellen der bösartigen Geschwülste von Körperzellen desjenigen Individuums abstammen, in dem die Geschwulst entstand.

Somit sind wir zu dem Ergebnis gekommen, dass alle Hypothesen, die über die Krebsaetiologie aufgestellt worden sind, mögen sie sich auf allgemeine oder lokale, äussere oder innere irritative Einflüsse auf die somatische Zelle beziehen, mögen angeborene Ursachen oder ontogenetischer wie phylogenetischer Atavismus ins Feld geführt werden, mögen lebende Microorganismen irgend welcher Art oder gar Körperzellen artfremder Tiere der Veranlassung des Uebels beschuldigt werden, den wissenschaftlichen Forderungen nicht haben entsprechen können, nicht weil wir nicht genügend vorgeschritten wären, um den Beweis liefern zu können, sondern *weil wir so weit vorgeschritten sind*, *behaupten zu können*, *dass sie in sich falsch sind.*

In der somatischen Zelle, die eine bösartige Geschwulst liefert, sehen wir *Kräfte wirken*, *die die somatische Zelle vorher nicht besass.*

Wie sind diese in die Zelle hineingelangt?

Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir uns nach einer anderen Möglichkeit umsehen, und die *erblicke ich nur in der Vereinigung eines* **Leucocyten** *mit irgend einer der anderen Arten somatischer Zellen*, die ich im Gegensatz zu den Leucocyten als **fixe somatische Zellen** bezeichnen möchte.

Die Leucocyten stellen Zellen dar, die amoeboide Bewegungen ausführen können, der Kern ist polymorph (gelappte Kerne, Lochkerne). Hierdurch ist dem Kern die Möglichkeit gegeben, sich jeder Gestalt der Zelle anzupassen. Die Polymorphie des Leucocytenkernes hat manchen Forschern die Veranlassung gegeben,

eine direkte Teilung (**Arnold, Loewitt**) bei diesen Kernen anzunehmen, indessen ist es **Flemming** gelungen, auch hier echte mitotische Prozesse nachzuweisen, sodass keine Unterschiede zwischen Leucocyten und den fixen somatischen Zellen in dieser Beziehung bestehen. Nur bei der Bildung mehrkerniger Leucocyten scheint der polymorphe Kern in manchen Fällen einfach durch Zerklüftung sich in mehrere Stücke zu teilen, es wurden aber auch pluripolare Mitosen beobachtet. Bei diesen beiden Vorgängen bleibt aber die der Kernteilung nachfolgende Teilung des Zellleibes aus, sodass eine Zelle mit mehreren Kernen gebildet wird.

Die Leucocyten vermögen durch die Gefässwand durchzukriechen, sie durchwandern alle Gewebe des Körpers ohne Schwierigkeit. Sie sind normaler Weise im Stande irgend welches Körpergewebe aufzulösen, was in Kraft tritt, wenn sie überflüssige Gewebe resorbieren (Osteoklasten, Chondroklasten).

Denken wir uns nun, dass ein Leucocyt mit irgend einer somatischen Zelle sich durch Amphimixis vereinige, so haben wir in der Verbindung ihrer Vererbungseinheiten das der Carcinomzelle oder Sarcomzelle bis ins kleinste entsprechende Bild.

Dass die Conjugation dieser stammesverwandten Zellen den allgemeinen Gesetzen der Amphimixis entsprechend vor sich gehen muss, ist selbstverständlich, also nach Reduction der beiderseitigen Chromosomen.

So lässt die Sarcomzelle den Character des Bindegewebes, die Myosarcomzelle den der Muskelzelle, das Gliosarcom den der Gliazelle, das Epitheliom den der Epithelzelle, erkennen, die schleimbildende Epithelzelle ist noch im Stande Schleim zu producieren u. s. w.

Dagegen erwirbt durch die Amphimixis mit einem Leucocyten irgend eine der fixen somatischen Zellen die Vererbungseinheiten des Leucocyten, die Vielgestaltigkeit des Kerns (Fragmentierung), die pluripolaren Mitosen finden ihre Erklärung, die Fähig-

keit, andere Gewebe aufzulösen, die Kraft nach Verschleppung durch die Blutbahn weiterzuleben, und eben diese Lebensäusserungen irgendwo im Körper fortsetzen zu können, ergeben sich von selbst, *kurz, die maligne Zelle ist eben da mit allen ihren Eigentümlichkeiten.*

Jetzt wird wohl mancher sagen, ja, da wird uns die alte längst ad acta gelegte *Hypothese von* **Klebs** wieder aufgetischt, aber was **Klebs** behauptete ist etwas ganz anderes. **Klebs** giebt der Ueberzeugung Ausdruck, dass ein principieller Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten nicht existiere, es kämen ganz allmälige Uebergänge vor. Er fusst auf dem Vorkommen von Leucocyten in Zellen gutartiger und bösartiger Geschwülste, und folgert aus dem Grade der Vereinigung dieser Leucocyten *mit den Geschwulstzellen*, von denen er mehrere zugleich in eine Geschwulstzelle eintreten sah, auf die entsprechende graduelle Abstufung von gutartig und bösartig, so stellte sich die Hypothese von **Klebs** als eine weitgehende speculative Verwertung der Existenz von Leucocyten in Tumoren heraus, ein allerdings tatsächlicher Befund, der namentlich in Verbindung mit entzündlichen Veränderungen im Krebsgewebe häufig zu beobachten ist. So ist es verständlich, dass allgemein über die Hypothese von **Klebs** ein Urteil gefällt wurde, wie etwa folgendes: «Es ist klar, dass durch derartige haltlose Speculationen die wissenschaftliche Erkenntnis der Ursachen der Geschwulstbildung nicht gefördert wird, wir verzichten daher auf eine nähere Besprechung».

Tatsächlich ist auch die Hypothese von **Klebs** nicht richtig aufgestellt, denn die Vereinigung eines Leucocyten mit den Zellen einer gutartigen oder bösartigen Geschwulst, die er fast überall in Geschwülsten zu beobachten glaubte, ist ja garnicht mehr nötig, er hatte ja schon die fertige Geschwulst vor sich. Dass aber Leucocyten in Zellen eindringen und zwar normaler Weise ist bekannt. Seine speziellen Befunde der Vereinigung mit Krebszellen, wobei das Zellprotoplasma und achromatische Kernsubstanz der

eingewanderten Leucocyten mit dem Körper der Krebszellen verschmelzen, während die chromatischen Kernfragmente der ersteren mit dem Kern der letzteren zusammenfliessen sollen, fanden keine Anerkennung.

Ich behaupte dagegen, dass die *normale* somatische Zelle durch Amphimixis mit einem Leucocyten die maligne Zelle liefert, aus der durch Zellteilung eine maligne Geschwulst hervorgeht, während die somatische Zelle aus sich selbst nur im Stande sein kann, eine gutartige Geschwulst zu liefern.

Es liegt also nach meinen Deductionen die Möglichkeit der Entstehung der malignen Geschwülste nur in der Amphimixis eines Leucocyten mit einer somatischen Zelle. Betätigt das Product derselben sofort in hervorragendem Masse die Vererbungseinheiten des Leucocyten vorzüglich, so entsteht eine auf einen Bezirk beschränkte Geschwulst mit den hieraus sich ergebenden Formen (carcinomotöses Ulcus, carcinamatöser Polyp, sarcomatöser Knoten). In anderen Fällen, in denen die Vererbungseinheiten der fixen somatischen Zellen im Vordergund stehen, behalten sie zunächst noch die Oberhand, es werden dann die normalen Nachbarzellen,—dies ist besonders beim Cylinderepithel zu beobachten,—durch carcinomatöse Zellen substituirt, die erst später in schrankenloses Wachstum übergehen, und es erklären sich so die oft lange bestehenden einzelligen Vorstadien des Carcinoms (z. B. das maligne Adenom), es erklärt sich die diffuse Carcinom-, und Sarcomentstehung.

Die Zellen gutartiger Geschwülste können ebenso wie die normalen somatischen Zellen Amphimixis mit Leucocyten eingehen, und es ergiebt sich in ungezwungener Weise die carcinomatöse und sarcomatöse Degeneration gutartiger Geschwülste.

Die bekannte interessante Krankheit, Xeroderma pigmentosum (**Kaposy**), besteht därin, dass angeborene Nester von Epi-

thelzellen unterhalb des Stratum cylindricum der Haut gefunden werden. Durch Pigmentansammlung innerhalb der Zellen dieser Nester treten dann in der Haut im ersten und zweiten Lebensjahre gelblichbraune fleckenhafte Verfärbungen auf. Wenn die grössere Zahl dieser Erkrankungsfälle im Laufe der ersten Jugend in eine allgemeine Carcinose der Haut übergeht, so ist das leicht erklärlich, da ein grosses überflüssiges Material somatischer Zellen vorhanden ist, die von vornherein dem Gesetz der Arbeitsteilung im Organismus nicht unterworfen waren.

Eine Einzige braucht nur die Amphimixis mit einem Leucocyten einzugehen, und wir haben ein Carcinom.

Wir haben aber gar keinen Grund, die Möglichkeit, dass zwei oder mehrere fixer somatischer Zellen einer oder verschiedener Art an verschiedenen Orten, oder dicht bei einander diese Amphimixis eingehen können, zu leugnen (allgemeine Carcinose, Polyposis carcinomatosa, gleichzeitiges Auftreten von Carcinom und Sarcom).

Meine Hypothese ist geeignet, auch den Wechsel von Sarcom und Carcinom (**Ehrlich**) bei der Krebsimplantation, zwar in anderer Weise als bisher, aber sehr entprechend zu erklären, nachdem auch Spontanheilungen des Carcinoms sicher beobachtet wurden.

Dass es gelingen sollte, eine Amphimixis zwischen einer fixen somatischen Zelle und einem Leucocyten unter dem Microscop zu beobachten, wäre ein grosser Zufall, es würde aber nichts beweisen, da man damit noch nicht die Krebsentwicklung gesehen hätte.

Vielleicht ist es möglich, mit Untersuchungen, die auf die wichtigen Untersuchungen von **Ehrlich, Apolant, Blumenthal, Bashford, Murray, Stricker, Schöne** u. s. w. zurückgehen müssen, Beweise für meine Hypothese zu finden. Es müssten biologische Untersuchungen über die Wirkungen des Krebssaftes der einzel-

nen bösartigen Geschwülste im Vergleich zu der Wirkung der einzelnen und kombinirten Zellsäfte angestellt werden, die den Säften der Zellen entsprechen, aus denen die Geschwulst entstanden ist. Das heisst es müsste bei einem Carcinom der Hautzellen erstens der Krebssaft selbst, zweitens der Saft der Epithelien allein, drittens der Saft der weissen Blutkörperchen allein, und viertens die Combinationen der beiden letzten im Vergleich zum Carcinomsaft geprüft werden.

Ich glaube es ist an der Zeit, die Ausdehnung der Immunisierungsversuche auf den Menschen, und zwar mit dem Lebenden entnommenen Material, ins Werk zu setzen.

Mit der entdeckten Tatsache, dass gegen Plattenepithelkrebs die Epidermis von Mäuseembryonen weit mehr schützt, als alle übrigen Gewebe zusammen (**Bashford** und **Murray**), wird die Krebsaetiologie immer mehr in die Bahnen meiner Hypothese geleitet.

Weitere Beweise sind etwa aus Versuchen über das Verhalten des Blutes an acuter Leukaemie Erkrankter bei Krebskranken, aus Versuchen mit Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark, also mit Bildnern von Leucocyten, aus Versuchen mit nicht durch Microorganismen, sondern durch rein mechanische oder chemische Insulte hervorgebrachtem sterilen Eiter und der Combination dieser mit *den* somatischen Zellen, die der bösartigen Geschwulst entsprechen, zu erwarten, und diese Versuche stellen sich um so dankbarer dar, als sie uns zugleich auf das Gebiet der Therapie führen. Das Material zur Gewinnung lebensfrischer fixer somatischer Zellen müssten durch Asphyxie untergegangene Neugeborene liefern.

Es ist also nicht gesagt, dass wir bei Annahme meiner Hypothese die Hände in den Schoss legen müssten, denn gegen diese Amphimixis könne ja kein Kraut gewachsen sein, im Gegenteil, die Immunisierungsversuche bei Transplantation von spontan entstandenen Krebsen haben ein positives Ergebnis gehabt.

Wenn es nun gelingt, das Aufgehen einer transplantierten Krebszelle durch Immunisierung zu verhindern, warum sollen wir nicht dahin gelangen, den spontan entstandenen Krebs zum weichen zu bringen oder die spontane Entstehung überhaupt zu verhüten?

Einen starken Beweis *für das Zurechtbestehen meiner Hypothese* will ich noch hervorheben, und der liegt darin, dass bei den Pflanzen, deren Anatomie, Biologie und Pathologie vielleicht besser bekannt sind, als die der Tiere, ein Analogon der bösartigen Geschwülste mit Sicherheit nicht vorhanden ist. Eine wahre Krebsgeschwulst könnte sich auch nach meiner Hypothese über die Entstehung der malignen Geschwülste bei Pflanzen niemals entwickeln, denn sie besitzen ja kein Blut und dadurch keine Leucocyten, bei den Tieren aber ist das Vorkommen von Krebs in der ganzen Wirbeltierreihe sichergestellt.

Die Amphimixis somatischer Zellen gleicher Art ist als mögliche Ursache der Entstehung der Carcinome hingestellt worden, und zwar von **Bashford**. Ich möchte aber nochmals daran erinnern, dass, falls Amphimixis zweier Epithelzellen stattfinden würde, dies doch nur zur gesteigerten oder verminderten Entfaltung ihrer Vererbungseinheiten, also günstigsten Falls zu erhöhter Vermehrung in ihrer Art, das heisst zu gutartigen Geschwülsten führen könnte, niemals würde sich aber hierdurch die Entstehung eines Carcinoms erklären.

Ganz unvereinbar mit unseren biologischen Anschauungen ist die Auffassung von **Schleich**, der glaubt, dass die somatische Zelle durch eine andere, die durch Reizung infectiös geworden sei, einen Bewegungsstoss in ganz spezifischer Richtung erhielte, die sie zur Geschwulstzelle mache.

Kronthal wurde durch zwei von ihm aufgestellte biologische Sätze zu einer Hypothese gedrängt, die ich nicht anerkennen kann.

Der erste dieser Sätze ist folgender : Er behauptet, es gäbe keine Spezifität der Zellen, sondern die verschiedenen somatischen

Zellen äusserten ihre verschiedenen Tätigkeiten durch die ihnen an den verschiedenen Orten des Körpers gesetzten Bedingungen.

Als Beweise hierfür werden Regenerationsvorgänge vorgebracht. Wie ich oben auseinander gesetzt habe, sehe ich in ihnen gerade einen Beweis für die Spezifität der Zellen, denn es wurde notwendig, besonderen Zellen die Regenerationsfähigkeit zu übertragen, da die differenzierten somatischen Zellen nicht mehr im stande waren, die Regeneration zu vollbringen.

Wenn **Kronthal** ferner als Beweis für obige Behauptung anführt, dass bei einer Seerose, *Cerianthus membranaceus*, an offen gehaltenen Schnittwunden eine Mundöffnung sich bilde (**Loeb**), so kann ich daraus nur ersehen, dass bei den niederen Tieren die Zellen noch nicht zu dem Grade der Differenzierung gelangt sind, wie es bei den höheren Tieren der Fall ist. Eben deswegen gelingen derartige Experimente bei den höheren Tieren nicht mehr.

Ferner stellte **Kronthal** die Behauptung auf, es könnten die bösartigen Geschwülste nicht die Folge einer gegenseitigen Befruchtung von Zellen ein und desselben Individuums sein, da die Zellen eines Tieres denkbar nächste Verwandte unter einander seien, Inzuchtprodukte müssten aber eine geringe Lebensenergie aufweisen.

So gelangt er, nach der Erklärung, dass alle bisher aufgestellten Hypothesen über die Entstehung der bösartigen Geschwülste ihm nicht annehmbar erscheinen, zu dem sehr gezwungen klingenden Ergebnis, dass die bösartigen Geschwülste die Folge einer Befruchtung einer somatischen Zelle eines Individuums durch eine somatische Zelle eines anderen der gleichen Art sei.

Eine Epithelzelle eines Menschen in ein anderes Individuum gelangt, erzeuge nach Conjugation mit einer Zelle dieses die Krebszelle. Eine Wanderzelle etwa durch Atmung von einem Menschen auf einen anderen übertragen, erzeuge in diesem nach Conjugation mit einer anderen Zelle die Sarcomzelle.

Eine Epithelzelle eines Individuums kann auch nach Conjugation mit einer anderen niemals einen Krebs hervorrufen, aus Gründen, die ich zur Genüge hervorgehoben habe. Der Wanderzelle ist die Fähigkeit, nach Uebertragung unter günstigen Bedingungen von einer Person auf eine andere, in dieser nach erfolgter Amphimixis eine bösartige Geschwulst zu liefern, zuzugestehen, aber nur nach Amphimixis mit irgend einer fixen somatischen Zelle, nicht mit ihresgleichen, wie ich es erklärt habe. Die Uebertragung von Wanderzellen von einem Individuum auf ein anderes ist also nicht das wesentliche bei der Entstehung eines Sarcoms.

So ist die Hypothese **Kronthal**'s von Grund auf verschieden von der von mir aufgestellten. Hätte **Kronthal** das Richtige getroffen, warum konnte mit Transplantation und Implantation von Epithelzellen niemals ein Carcinom erzeugt werden ?

Warum entstand bei Transfusion von Blut von einem Individuum auf das andere nicht ab und zu ein Sarcom?

Warum ist bei uns Chirurgen die Erkrankung an Krebs und Sarcom nicht häufiger als bei anderen, sind wir doch täglich der Implantacion von Epithelzellen und von Leucocyten der Personen die wir operieren und behandeln in kleinste Wunden ausgesetzt.

Würde die Auffassung **Kronthal**'s über die Lebensenergie der Zellen zurechtbestehen, so müssten unsere Körperzellen, die sich ja selbst durch extremste Inzucht ohne Amphimixis fortwährend durch Teilung vermehren und ersetzen, von Jahr zu Jahr durch die fortgesetzte Teilung an Lebensenergie abnehmen, die Lebensenergie der Zellen eines 30jährigen müsste geringer sein, als die eines Neugeborenen.

Welch enorme Lebensenergie sehen wir aber im höchsten Alter noch bei Bildung eines oft grossen Abscesses, der in kürzester Zeit entstehen kann, und beim Ersatz der hierdurch dem Körper entzogenen Leucocyten sich betätigen !

Welche Lebensenergie zeigt uns die Bildung eines jener enorm grossen Myome! Und doch wurde dieses auch nach **Kronthal**'s Ansicht erzeugt, ohne dass eine Amphimixis Vorbedingung wäre!

Die Amphimixis eines Leucocyten mit irgend einer fixen somatischen Zelle ein und desselben Individuums ist vollauf im stande, die Lebensenergie der bösartigen Geschwulst zu erklären, zugleich gewinnen wir aber einen einheitlichen Gesichtspunkt über alle Formen bösartiger Geschwülste durch meine Hypothese, wie keine andere ihn zu geben vermag.

Was nun gewisse praedisponierende Momente, die zweifellos einen Einfluss auf das Zustandekommen der bösartigen Geschwülste, beziehungsweise der Amphimixis eines Leucocyten mit irgend einer der fixen Arten somatischer Zellen anbelangt, wie das Alter, das Geschlecht, chronisch entzündliche Reizzustände, u. s. w., so kann man über sie viele Worte verlieren, solange aber über die normale Biologie der Zellen so wenig bekannt ist, wie es der Fall ist, darf man noch keine Ansprüche auf volle Klarheit der Geheimnisse der pathologischen Biologie verlangen.

Dass die Erkrankungsfälle an bösartigen Geschwülsten nun nicht zahlreicher sind, als es der Fall ist, findet seine Erklärung darin, dass zu dem Zustandekommen der Amphimixis erstens für den Leucocyten zweitens für die fixe somatische Zelle, die biologischen Bedingungen gegeben sein müssen, welche die Amphimixis ermöglichen.

Santiago de Chile, im Februar 1908.

